

Title	膀胱腫瘍に対するFilacul Capsule〔1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil〕の使用経験
Author(s)	池内, 隆夫; 小川, 肇; 檜垣, 昌夫; 今村, 一男
Citation	泌尿器科紀要 (1981), 27(6): 747-752
Issue Date	1981-06
URL	http://hdl.handle.net/2433/122895
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

膀胱腫瘍に対する Filacul® Capsule 〔1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil〕の使用経験

昭和大学医学部泌尿器科教室（主任：今村一男教授）

池 内 隆 夫
小 川 肇
檜 垣 昌 夫
今 村 一 男

A CLINICAL EXPERIENCE WITH FILACUL CAPSULE 〔1-(2-TETRAHYDROFURYL)-5-FLUOROURACIL〕 IN BLADDER TUMOR

Takao IKEUCHI, Hajime OGAWA, Yoshio HIGAKI and Kazuo IMAMURA

From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University

(Director: Prof. K. Imamura)

Filacul capsule was used to 25 cases of bladder tumor and the therapeutic effects; both anti-tumor and recurrence-preventive effects were examined.

Described below are the results of the study:

- 1) The therapy was recognized as effective in five of 12 cases (41.7%) for the anti-tumor effects and eleven of 13 cases (84.6%) for recurrence-preventive effects.
- 2) The anti-tumor effects were recognized for primary tumor cases and found to be correlated with both grade and stage.
- 3) The recurrence-preventive effects, which were also good against primary tumor cases, were found to be correlated with grade but not with stage.
- 4) Good correlation was observed between the therapeutic efficacy and the doses. Efficacy was observed in many of the cases dosed more than 100 g.
- 5) Side effects appeared in 48% of the total cases and the administration was discontinued in 16%.

No serious side effects were observed.

緒 言

Filacul capsule〔1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil〕は 5-fluorouracil の masked compound で消化管からの吸収が良く、生体内で徐々に抗腫瘍活性物質に変換され、血中および組織内濃度が長時間持続する特長をもち、諸家により消化器癌および乳癌、肺癌などに対する効果が報告されている。

泌尿器科領域でも、本剤およびその代謝産物がほとんど尿中に排泄されるという報告¹⁾より、泌尿器系の悪性腫瘍に対する有用性が検討されてきた。

今回、われわれは膀胱腫瘍25症例に本剤を使用し、その治療効果について抗腫瘍効果および再発予防効果の両面より検討を試みたので報告する。

1. 対 象 症 例

昭和大学病院泌尿器科を受診した膀胱腫瘍患者で年齢は58～87歳（平均68.3歳）、性別は男14例、女11例の計25例である。これらの症例はすべて病理組織診断が移行上皮癌で、諸検査にて転移を認めない症例であった。

このうち治療開始時に腫瘍を認めた症例に対しては

抗腫瘍効果を検討したが、症例は12例（平均年齢65.1歳，男6例，女6例）で，初発腫瘍が3例，再発腫瘍が9例（同所性再発7例，異所性再発2例）である。分化度区分では Grade I が1例，Grade II が5例，Grade III が6例，浸潤度区分では Stage A が9例，Stage B が3例である。

また治療開始時に腫瘍を認めない症例に対しては再発予防効果を検討したが，症例は13例（平均年齢71.3歳，男8例，女5例）で，初発腫瘍が10例，再発腫瘍が3例（同所性再発1例，異所性再発2例），分化度は Grade I が6例，Grade II が5例，Grade III が2例，浸潤度は Stage A が11例，Stage B および C が各1例である。

2. 投 与 方 法

全例に体重と関係なく Filacul capsule を1日量 3～6 capsule [1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil として 600～1200 mg] を連日3回分割経口投与した。

投与期間は5週以上内服した症例としたが，平均投与期間は25.1週で最長症例は70週におよんだ。総投与量は 21.0～294.0 g で平均総投与量は 112.2 g であった。なお症例の84%が1日量 600 mg 投与症例であった。

3. 治療効果判定

今回は本治療開始後1年以上の経過観察を行ないえた症例を選んで対象としたが，治療開始時の腫瘍の有無により Table 1 に示すように抗腫瘍効果と再発予防効果に分けて観察した。

Table 1. 効果判定基準

1 抗腫瘍効果
著効：腫瘍が完全に消失したもの
有効：主腫瘍が50%以上縮小し，娘腫瘍が消失したもの
やや有効：主腫瘍，娘腫瘍とも50%以下の縮小しかみないもの
無効：変化のないもの，または増大したもの
2 再発予防効果
有効：1年以上再発のないもの
無効：1年以内に再発を認めたもの

抗腫瘍効果の判定は従来当教室で設けている今村ら²⁾の分類にしたがい，著効および有効と認められた症例を臨床的有效症例とした。また再発予防効果については1年間での再発の有無により判定した。

Table 2. 治療成績 (1) 抗腫瘍効果

No	性	年齢	発生	悪性度	浸潤度	総投与量(g)	投与前治療	併用治療	効果
1	♂	66	再発(同)	II	A	159.6	MMC・CA膀胱内注入	MMC・CA膀胱内注入	著効
2	♀	65	初 発	II	A	126.0	—	MMC・CA膀胱内注入	有効
3	♂	66	再発(異)	II	A	105.0	TUC MMC・CA膀胱内注入	MMC・CA膀胱内注入 BLM温水療法	著効
4	♀	61	再発(同)	III	B	75.6	TUC	—	無効
5	♂	69	再発(同)	II	A	71.4	MMC・CA膀胱内注入	MMC・CA膀胱内注入	やや有効
6	♂	69	再発(同)	III	B	88.2	TUR	CA 膀胱内注入	やや有効
7	♀	65	再発(同)	III	A	67.2	TUR MMC・CA膀胱内注入	MMC・CA膀胱内注入	無効
8	♀	58	初 発	I	A	100.8	—	MMC・CA膀胱内注入	著効
9	♂	62	再発(同)	II	A	21.0	MMC・CA膀胱内注入 MMC腫瘍局注	MMC腫瘍局注	やや有効
10	♀	63	再発(同)	III	A	100.8	MMC・CA膀胱内注入	MMC・CA膀胱内注入	有効
11	♀	77	初 発	III	B	75.6	—	CQ・CA膀胱内注入	やや有効
12	♂	60	再発(異)	III	A	21.0	TUC MMC・CA膀胱内注入	MMC・CA膀胱内注入	無効

4. 治療成績

(1) 抗腫瘍効果

治療開始時に腫瘍を有する症例での腫瘍に対する治療効果を Table 2 に示した。これらの症例のうち前治療を行なったものは9例で、TUC・TUR が2例、TUC・TUR＋抗癌剤膀胱内注入が3例、膀胱内注入または腫瘍局注が4例であった。また併用治療を行なったものは11例で、抗癌剤膀胱内注入が10例、腫瘍局注が1例であり、1例は膀胱内注入後に BLM 加温水療法を追加している。

治療成績は著効が3例 (25.0%)、有効が2例 (16.7%)、やや有効が4例 (33.3%)、無効が3例 (25.0%) となり著効および有効をあわせた臨床的有効症例は12例中5例で有効率は 41.7% であった。

(2) 再発予防効果

治療開始時に腫瘍を認めない症例での再発予防効果の成績を Table 3 に示した。これらの症例での直前治療は TUR が5例、観血の手術が2例 (ノベクタン紙代用膀胱造設術、膀胱部分切除術各1例)、TUR＋膀胱内注入または BLM 加温水療法が4例、膀胱内注

入のみが1例、抗癌剤の全身投与＋膀胱内注入が1例であった。また併用治療は6例に行なったが、これは原則として MMC 20 mg＋CA 200 mg または CQ 5 mg＋CA 200 mg を週1～2回投与する予防膀胱内注入療法である。他の7例は本剤の単独投与例である。

治療成績は13例中1年以上再発を認めない有効症例が11例で、その有効率は84.6%であった。また有効症例の非再発期間は最長3年4カ月で平均非再発期間は2年1カ月である。なお無効の2例はおのおの3カ月、4カ月で再発を認め、最終的には膀胱全摘を施行した症例である。

5. 治療効果と関係のある因子の検討

治療効果に関係があると思われる因子のうち、とくに腫瘍側因子としては初発・再発、分化度、浸潤度について、また治療側因子としては薬剤投与量、投与前治療・併用治療の各項目について、抗腫瘍効果および再発予防効果との関連性について比較検討した。

(1) 初発・再発

初発腫瘍および再発腫瘍と治療効果の関係を Table

Table 3. 治療成績 (2) 再発予防効果

No	性	年齢	発 生	悪性度	浸油度	総投与量(g)	投 与 前 治 療	併 用 治 療	効果
1	♂	68	初 発	I	A	105.0	TUR	MMC・CA予防膀胱注	有効
2	♀	66	初 発	II	C	84.0	ノベクタン紙代用膀胱造設	—	有効
3	♀	62	再発(同)	II	A	54.6	TUR	MMC・CA予防膀胱注	無効
4	♂	72	初 発	III	B	42.0	膀胱部分切除	—	有効
5	♂	68	再発(異)	III	A	100.8	BLM・CQ全身投与 MMC・CA膀胱内注入	—	無効
6	♂	76	初 発	I	A	159.6	TUR	—	有効
7	♂	69	初 発	I	A	109.2	TUR	MMC・CA予防膀胱注	有効
8	♀	69	初 発	I	A	294.0	TUC MMC・CA膀胱内注入	—	有効
9	♀	69	初 発	II	A	201.6	BLM温水療法 TUR	—	有効
10	♀	87	初 発	I	A	243.6	TUR CA膀胱内注入	CQ・CA予防膀胱注	有効
11	♂	70	初 発	I	A	113.4	TUR MMC膀胱内注入	—	有効
12	♂	82	初 発	II	A	168.0	CQ・CA膀胱内注入	CQ・CA予防膀胱注	有効
13	♂	69	再発(異)	II	A	117.6	TUR	CQ・CA予防膀胱注	有効

4 に示した。初発腫瘍では抗腫瘍効果は 2/3 (66.7%)、再発予防効果は 10/10 (100%) に有効であったのに対し再発腫瘍では抗腫瘍効果は 3/9、再発予防効果は 1/3 に有効でともに 33.3% の有効率にとどまった。さらに抗腫瘍効果について再発腫瘍を同所性・異所性に分けて検討したが、同所性再発腫瘍では 2/7 (28.6%) に対し異所性再発腫瘍では 1/2 (50%) に有効例を認めた。

以上より、抗腫瘍効果も再発予防効果も明らかに初発腫瘍が再発腫瘍に比し高く、さらに再発腫瘍では異所性再発の方が同所性再発より治療効果があがりやすいという傾向を得た。

Table 4. 初発・再発と治療効果

	抗腫瘍効果	再発予防効果
初発腫瘍	2/3	10/10
再発腫瘍	3/9	1/3
計	5/12	11/13

(2) 分化度

分化度と治療効果の関係を Table 5 に示した。Grade I では抗腫瘍効果は 1/1、再発予防効果は 6/6、と全例に有効 (100%) であったが、Grade II では抗腫瘍効果は 3/5 (60%)、再発予防効果は 4/5 (80%) に有効であった。さらに Grade III では再発予防効果は 1/2 (50%) であったのに対し抗腫瘍効果は 1/6 (16.7%) と低値を示した。

以上より、抗腫瘍効果も再発予防効果も分化度の進行とともに漸次低下していく傾向を認め、Grade I・II では治療効果を十分期待できる反面、Grade III では治療効果は悪く、とくに抗腫瘍効果はほとんどないと言える。

Table 5. 分化度と治療効果

	抗腫瘍効果	再発予防効果
I	1/1	6/6
II	3/5	4/5
III	1/6	1/2
計	5/12	11/13

(3) 浸潤度

抗腫瘍効果と浸潤度の関係をみると、Stage A では 5/9 (55.6%) に有効であり、さらにこれを分化度で区分すると Grade I が 1/1 (100%)、Grade II が 3/5 (60%)、Grade III が 1/3 (33.3%) に有効であった。一方 Stage B では 3 例とも分化度は Grade III であり、全

例無効であった。

再発予防効果と浸潤度との関係は Stage A は 9/11 (81.8%) に有効例を認め、これを分化度で区分すると Grade I が 6/6 (100%)、Grade II が 3/4 (75%)、Grade III が 0/1 (0%) となった。Stage B および C ではおのおの 1 例でともに有効であった。

以上より抗腫瘍効果は浸潤度の進行とともに明らかな低下を認めた。また Stage A の症例では抗腫瘍効果も再発予防効果も分化度の進行とともに漸次有効率が低下していく傾向を認めた。

(4) 薬剤投与量

薬剤総投与量と治療効果との関係を Table 6 に示した。抗腫瘍効果では 100 g 以下 (7 症例) ではすべて無効であったのに対し 100 g 以上 (5 症例) ではすべて有効であった。さらに治療成績より各平均総投与量を算定すると、著効が 121.8 g、有効が 113.4 g、やや有効が 64.1 g、無効が 54.6 g の投与量となり、臨床的無効例での平均値が 60.0 g に対し臨床的有效例では 118.4 g で、その投与量に約 2 倍量の差を認めた。

Table 6. 総投与量と治療効果

	抗腫瘍効果	再発予防効果
～ 50	0/2	1/1
50～100	0/5	1/2
100～150	4/4	4/5
150～200	1/1	2/2
200～250	—	2/2
250～	—	1/1
計	5/12	11/13

再発予防効果では 100 g 以下の症例が 2/3 (66.7%) であったのに対し 100 g 以上の症例は 9/10 (90%) の有効例を認めた。さらに治療成績よりみると無効例 (2 症例) の平均投与量 77.7 g と有効例 (11 症例) の 148.9 g とで、やはり約 2 倍量の差がみられた。

(5) 投与前治療・併用治療

抗腫瘍効果での投与前治療は TUC・TUR が 0/2、TUC・TUR + 膀胱内注入が 1/3、膀胱内注入または腫瘍局注が 2/4 に有効例を認め、無処置症例では 2/3 に有効例をみた。一方、併用治療は 11 例に施行し、膀胱内注入を主体とした症例で 5/10 に効果を認めた。

再発予防効果での投与前治療では観血的手術で 2/2、TUR で 4/5、TUR + 膀胱内注入または温水療法で 4/4、抗癌剤の全身または局所投与で 1/2 に効果を認めた。一方、併用治療を行わずに本剤単独投与を行な

った症例の再発率は1/7(14.3%)で、予防膀胱内注入を追加した症例での再発率1/6(16.7%)との間に優位の差はみられなかった。また膀胱内注入薬剤による再発率の差もとくに認められないようである。

(6) 副作用

本剤内服による副作用としては自他覚的症状が40%(10例)に、骨髓機能抑制が8%(2例)にみられ、副作用発現率は48%であった。また副作用のため投薬を中止した症例は16%(4例)であった。

自他覚的症状では消化器症状が最も多く28%(7例)にみられ、そのうち食欲不振が12%、悪心、嘔気が8%、嘔吐が4%、下痢が4%であった。またこれらの症状のため投薬を中止した症例は12%(3例)であった。その他では全身性発疹、爪の変形変色、色素沈着をおのおの4%(各1例)に認めている。

血液検査では赤血球数の $300 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の減少例を4%(1例)に認め、さらに $350 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例で治療前と比較し $50 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の減少をみたものは3例であった。白血球減少は $3500/\text{mm}^3$ 以下の減少例を4%(1例)に認め、 $4000/\text{mm}^3$ 以下の減少例は2例であった。血小板数では $7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の減少例はなかったが、 $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下の症例で治療前と比較し $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上の減少をみたものは3例であった。なお血液生化学検査では肝機能、腎機能に特に異常値を認めなかった。

6. 考 察

今回われわれは25例の膀胱移行上皮癌に対し1-(2-tetraphydrofuryl)-5-fluorouracilを使用したが、その投与の目的に相違があるので治療成績を抗腫瘍効果と再発予防効果とに分けて検討した。その結果、抗腫瘍効果については12例中5例(41.7%)に、また再発予防効果については13例中11例(84.6%)に有効症例を認めた。

本剤はすでに諸家により消化器癌、乳癌、肺癌などに対し選択的適応性があると報告されているが、本剤およびその代謝物がほとんど尿中に排泄されることより泌尿器科領域、とくに尿路系腫瘍に対する効果が期待される。本剤の尿路系腫瘍に対する実験的研究としては岡島ら⁹⁾がN-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN)によるラット膀胱腫瘍発生に対する影響を検討し、有意の差をもって抑制効果がみられることを報告している。

膀胱腫瘍に対する臨床治験の報告は散見されており、抗腫瘍効果に関するものでは田林ら⁷⁾が27例の泌尿器系癌(うち膀胱癌は23例)に本剤を単独投与し25

%の有効率を報告、松村ら⁸⁾は泌尿器腫瘍32例(うち、膀胱癌は17例)に本剤内服を基調とする制癌剤多剤投与と ^{60}Co 同時併用照射を行ない67%の有効率を報告している。また岡田ら⁹⁾は原発性膀胱腫瘍26例に使用し38.5%の有効率を得、単独投与では27.8%であるのに対し他の化学療法剤との併用投与では62.5%と効果が高いと述べている。さらに田林ら⁷⁾は治療手術不能例および頻回の再発を繰返す移行上皮癌7例に本剤を単独投与し、3例に有効と判断できる症例を得たとしている。われわれの症例では抗癌剤の膀胱内注入をおもに併用治療を行なったが有効率は41.7%であった。

一方、本剤の膀胱腫瘍再発予防に関する報告は少ない。河島ら¹⁰⁾は膀胱癌11例における手術後の再発予防あるいは延命効果を検討し64%に有効であり、単独投与と他剤併用投与との間に有効率の差を認めなかったと述べている。われわれの成績では再発予防効果率は84.6%であり、再発率については単独投与例(14.3%)と他剤併用例(16.7%)との間に差はみられないという結果であった。

治療効果に影響をおよぼす因子の検討では岡田ら⁹⁾が本剤の単独投与による原発性膀胱腫瘍に対する効果は低浸潤度、低悪性度のものの方があらわれやすいと述べている。われわれの症例でも抗腫瘍効果、再発予防効果ともに初発腫瘍では再発腫瘍に比し明らかに効果が高く、また分化度については低分化度のものほど効果が期待できるという結果を得た。浸潤度については抗腫瘍効果は低浸潤度のものほど効果は良いという結果であったが、再発予防効果では相関はみられず、むしろ投与前治療の方法が重大であると思われる。なお、抗腫瘍効果における相関は、われわれがすでに報告してきた抗癌剤の膀胱内注入療法^{2,9)}における結果と類似しているが、その原因としてこれらの症例では83.3%の症例に膀胱内注入を併用施行しているためとも考えられるので、ただちに本剤の効果によるものと断定することはできないと思われる。

薬剤投与量と治療効果については良い相関がみられたが、河島ら¹⁰⁾は膀胱癌11例での再発予防効果は64%に有効で、その総投与量は平均71.5gであったと報告、田林ら⁷⁾は本剤は投与形式の如何にかかわらず約2ヵ月、総量70g以上の長期大量投与により効果が出現する傾向があると述べている。われわれの症例でも抗腫瘍効果、再発予防効果ともに100gを境に効果に明らかな差を認め、臨床的有效例での平均投与量は無効例の約2倍量の差を認めた。

副作用については、発現率は48%、投薬中止率は16

%で、消化器症状が28%に、骨髓機能抑制が8%にみられた。これらの値は田林ら⁴⁾、河島ら⁸⁾、岡田ら⁶⁾の報告に比し低率であるが、その理由としてわれわれの症例の84%が1日量 600 mg 投与例であることがあげられよう。松村ら⁵⁾も本剤の投与量を 1200 mg から 600 mg へ減量することにより副作用を軽減しえたとし、多剤併用療法における本剤の内服は 600 mg 連日投与が適当との考えを述べている。

われわれは本剤が代謝拮抗剤であるという作用機序より考え、たとえ低濃度であっても持続的な血中濃度が得られれば抗腫瘍効果は期待できると考えている。その点本剤の内服は長期間にわたる継続的投与がのぞましく、かつ可能であるが、この際に出現する副作用とくに消化器症状を軽減するためには1日量 600 mg の分割投与とし、総投与量 100 g を目標に長期大量投与できれば治療効果は十分に期待できるのではないかと考えている。

結 語

1) 膀胱腫瘍25例に対し Filacul capsule を投与し、抗腫瘍効果では12例中5例(41.7%)に、また再発予防効果では13例中11例(84.6%)に有効例を認めた。

2) 抗腫瘍効果は初発腫瘍に良好で、分化度および浸潤度の進行とともに漸次低下する傾向を得た。

3) 再発予防効果は初発腫瘍に良好で、分化度の進行とともに低下するが浸潤度には相関を認めなかった。

4) 治療効果と薬剤投与量は良く相関し、100 g 以上投与例に有効例が多くみられた。

5) 副作用としては発現率は48%、投薬中止率は16%であったが、特に重篤なものは認められなかった。

文 献

- 1) 藤井節郎・ほか：制癌剤 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) の生体内動態(1)呼吸体内分布および排泄。応用薬理, 8: 589~595, 1974.
- 2) 今村一男・ほか：膀胱腫瘍にたいするマイトマイシンCの膀胱内注入療法の検討。泌尿紀要, 20: 33~38, 1974.
- 3) 岡島英五郎・ほか：BBN によるラット膀胱腫瘍に対する FT-207 の効果, 第1報：膀胱腫瘍発生過程における FT-207 の膀胱内投与による影響。癌と化学療法, 4: 805~811, 1977.
- 4) 田林幸綱・ほか：Futraful (FT-207) の臨床経験—泌尿器科領域—。癌と化学療法, 3: 1219~1223, 1976.
- 5) 松村陽右・ほか：泌尿性器悪性腫瘍に対する FT-207 内服を基調とする制癌剤多剤投与と⁶⁰Co 照射同時併用の経験。癌と化学療法, 3: 556~561, 1976.
- 6) 岡田 謙一郎・ほか：N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Futraful) による 泌尿器科領域悪性腫瘍の治療について。癌と化学療法, 5: 605~613, 1978.
- 7) 田林幸綱・ほか：Futraful (FT-207) の臨床経験(その2)—泌尿器科領域—。癌と化学療法, 5: 267~273, 1978.
- 8) 河島長義・ほか：膀胱癌および前立腺癌例に対する FT-207 経口投与の臨床経験。癌と化学療法, 5: 261~265, 1978.
- 9) 吉田英機・ほか：表在性膀胱腫瘍に対する Mitomycin C と Cytosine Arabinoside の併用注入療法。泌尿紀要, 23: 51~57, 1977.

(1981年2月12日迅速掲載受付)